

# Vorrichtung zur endoskopischen Fluoreszenzdiagnose von Gewebe

**Publication number:** DE19804797 (A1)

**Publication date:** 1999-08-12

**Inventor(s):** IRION KLAUS M DR ING [DE]; EHRHARDT ANDRE [DE];  
STEPP HERBERT DR MED [DE]; PICHLER JOSEF PETER  
[DE] +

**Applicant(s):** STORZ KARL GMBH & CO [DE] +

**Classification:**

- **international:** **A61B5/00**; A61B1/04; A61B1/05; **A61B5/00**; A61B1/04;  
A61B1/05; (IPC1-7): A61B1/04; A61B1/06; A61B6/00;  
G01N21/64; G02B23/24

- **European:** A61B5/00P4

**Application number:** DE19981004797 19980207

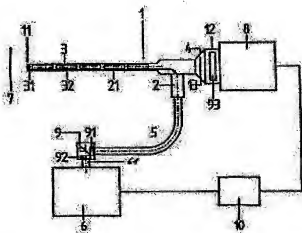
**Priority number(s):** DE19981004797 19980207

**Also published as:**

US6510338 (B1)  
EP1052931 (A1)  
WO9939626 (A1)

## Abstract of DE 19804797 (A1)

The invention relates to a method and a device for endoscopically performing fluorescence diagnosis of tissues. According to the inventive method, tissue is exposed to an energising light used to provide energy for fluorescence by means of an endoscope. Said light can provide energy for at least two fluorescence modes in the tissue due to its spectral distribution without requiring a change of filters in the path of the energising light. According to the invention, the fluorescent light of the different fluorescence modes can be selectively observed.



Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

21) Aktenzeichen: 198 04 797.5  
22) Anmeldetag: 7. 2. 98  
43) Offenlegungstag: 12. 8. 99

71) Anmelder:  
Karl Storz GmbH & Co., 78532 Tuttlingen, DE  
  
74) Vertreter:  
München . Rösler Anwaltskanzlei, 80689 München

72) Erfinder:  
Irion, Klaus M., Dr.-Ing., 78576  
Emmingen-Liptingen, DE; Ehrhardt, André, 78532  
Tuttlingen, DE; Stepp, Herbert, Dr.med., 82152  
Planegg, DE; Pichler, Josef Peter, 83737  
Irschenberg, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

54) Vorrichtung zur endoskopischen Fluoreszenzdiagnose von Gewebe

57) Beschrieben wird eine Vorrichtung zur endoskopischen Fluoreszenzdiagnose von Gewebe, mit

- einem Beleuchtungssystem, das wenigstens eine Beleuchtungslichtquelle aufweist, die breitbandig zur Anregung von Fluoreszenz dienendes Anregungslicht emittiert,

- einem Endoskop, in das das Licht der wenigstens einen Beleuchtungslichtquelle eingekoppelt wird, und das ein Objektiv, dessen Objektfeld durch das Anregungslicht beleuchtet wird, und ein Bildübertragungssystem aufweist, das das Bild des Objekts zum proximalen Ende des Endoskops überträgt, und

- einem Filtersystem, das Anregungsfilter im Lichtweg zwischen dem Beleuchtungssystem und dem zu untersuchenden Gewebe, deren Transmissionseigenschaften so gewählt sind, daß die Spektralverteilung des Anregungslichts dem Fluoreszenzanregungsspektrum des zu untersuchenden Gewebes angepaßt ist, und Beobachtungsfilter in dem von dem Objektiv und dem Bildübertragungssystem gebildeten Beobachtungsstrahlengang aufweist, deren Transmissionseigenschaften so gewählt sind, daß das Fluoreszenzlicht nicht von dem an dem Gewebe direkt reflektierten Anregungslicht überstrahlt wird.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung zeichnet sich dadurch aus, daß die Transmissionseigenschaften der Anregungsfilter so gewählt sind, daß das Anregungslicht aufgrund seiner Spektralverteilung ohne Wechsel der Anregungsfilter wenigstens zwei unterschiedliche Fluoreszenzmodi im Gewebe anregen können, und daß für jeden der anregbaren Fluoreszenzmodi wenigstens ...

Die Erfindung bezieht sich auf eine Vorrichtung zur endoskopischen Fluoreszenzdiagnose von Gewebe gemäß dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1. Derartige Vorrichtungen werden auch als photodynamische Diagnose-Systeme (PDD-Systeme) bezeichnet.

Eine Vorrichtung, von der bei der Formulierung des Oberbegriffs des Patentanspruchs 1 ausgegangen wird, ist aus der DE-A-196 39 653 oder dem Prospekt "Endoworld D-light" der Karl Storz GmbH & Co. bekannt. Ein PDD-System anderer Gattung ist aus der DE-A-41 33 493 bekannt.

Auf die vorstehend genannten Druckschriften wird hierin für Erläuterung aller hier nicht näher beschriebenen Einzelheiten ausdrücklich Bezug genommen.

Das in dem vorstehend genannten Prospekt beschriebene "D-light-System" ist insbesondere für den Einsatz mit 5-Aminolävulinäure (5-ALA) als Photosensitizer, also für die induzierte Fluoreszenzanalyse ausgelegt.

Hierzu weist die Vorrichtung ein Beleuchtungssystem mit wenigstens einer Beleuchtunglichtquelle auf, die breitbandig zur Anregung der Fluoreszenz des Photosensitizers dienendes Anregungslicht emittiert. Das Licht wird in ein Endoskop eingekoppelt, das ein Objektiv, dessen Objektfeld durch das Anregungslicht beleuchtet wird, und ein Bildübertragungssystem aufweist, das das Bild des Objekts vom proximalen Ende des Endoskops überträgt. Ferner ist ein Filtersystem vorgesehen, das Anregungsfilter im Lichtweg zwischen dem Beleuchtungssystem und dem zu untersuchenden Gewebe und Beobachtungsfilter in dem von dem Objektiv und dem Bildübertragungssystem gebildeten Beobachtungsstrahlengang aufweist. Die Transmissionseigenschaften des Anregungsfilters sind so gewählt, daß die Spektralverteilung des Anregungslichts dem Fluoreszenzanregungsspektrum des zu untersuchenden Gewebes angepaßt ist. Die Transmissionseigenschaften des Beobachtungsfilters sind so gewählt, daß einerseits das Fluoreszenzlicht nicht von dem an dem Gewebe direkt reflektierten Anregungslicht überstrahlt wird, daß aber andererseits der untersuchte Bereich von der Untersuchungsperson auch aufgrund des direkt reflektierten Anregungslichtes betrachtet werden kann.

Das bekannte PDD-System "D-light" wird sehr erfolgreich in der Urologie, der Neurochirurgie sowie weiteren Bereichen zur photodynamischen Diagnose eingesetzt.

Nachteilig bei allen Verfahren, bei denen die Fluoreszenz mittels eines Photosensitizers induziert wird, ist jedoch gerade, daß vorab der oder die Photosensitizer verabreicht werden müssen, der bzw. die erst nach einer gewissen Zeit zwischen mehreren Minuten und einigen Stunden – wirksam werden, andererseits im Laufe der Untersuchung ausbleichen, und darüberhinaus unter Umständen unverträglich ist.

Weiterhin sind Verfahren bekannt, die die Autofluoreszenz von Gewebe ausnutzen. Derartige Systeme sind beispielsweise in der EP-B-0 512 965, der US-PS 5 507 287, der US-PS 5 413 108 oder der DE-A-196 461 776 beschrieben. Nachteilig ist, daß diese Systeme – obwohl sie relativ aufwendig sind – lediglich den Effekt der Autofluoreszenz zur Diagnose heranziehen und damit häufig ein vergleichsweise kontrastschwaches Bild liefern.

Allen vorstehend genannten Systemen ist gemeinsam, daß die Filtersysteme, die sich im Beleuchtungsstrahlengang bzw. im Beobachtungsstrahlengang befinden, an den Typ der jeweils anzuregenden Fluoreszenz angepaßt sind. Damit ist es erforderlich, die Filter zu wechseln, wenn Fluoreszenz mit einem anderen Photosensitizer angeregt oder zwischen Photosensitizer induzierter Fluoreszenz oder Au-

tofluoreszenz gewechselt werden soll.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur endoskopischen Fluoreszenzdiagnose von Gewebe derart weiter zu bilden, daß der Aufwand, die Vorrichtung auf unterschiedliche Diagnosevorgänge umzurüsten, im Vergleich zu bekannten Vorrichtungen verringert ist.

Erfindungsgemäße Lösungen dieser Aufgabe sind in den Patentansprüchen 1 bzw. 2 angegeben. Weiterbildungen der Erfindung sind Gegenstand der Ansprüche 3 folgende.

Erfindungsgemäß sind die Transmissionseigenschaften des oder der Anregungsfilter so gewählt, daß das Anregungslicht aufgrund seiner Spektralverteilung ohne Wechsel der Anregungsfilter wenigstens zwei unterschiedliche Fluoreszenzmodi im Gewebe anregen kann.

Für jeden der anregbaren Fluoreszenzmodi ist bei der im Anspruch 1 angegebenen Alternative wenigstens ein Beobachtungsfilter vorgesehen, dessen bzw. deren Transmissionseigenschaften den jeweiligen Fluoreszenzmodi angepaßt sind. Damit können mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung gemäß Anspruch 1 wenigstens zwei Fluoreszenzmodi gleichzeitig angeregt werden. Die den jeweiligen Fluoreszenzmodi zugeordneten Bilder werden durch die geeignet aufgebauten Filter im Beobachtungsstrahlengang getrennt.

Bei der Alternative gemäß Anspruch 2 sind die Transmissionseigenschaften des gegebenenfalls aus mehreren Filtern bestehenden Beobachtungsfiltersystems so gewählt, daß alle anregbaren Fluoreszenzmodi ohne Filterwechsel simultan beobachtet werden können.

Bei einer Trennung der durch die einzelnen Fluoreszenzmodi erhaltenen Bilder können die Beobachtungsfilter für die einzelnen Fluoreszenzmodi nacheinander in den Beobachtungsstrahlengang eingebracht werden; ferner ist es auch möglich, daß die einzelnen Filter in unterschiedlichen Teilstrahlengängen angeordnet sind.

Im zweiten Fall können die beiden Teilstrahlengänge beispielsweise dadurch gebildet werden, daß die Aufspaltung proximal mittels eines Strahlteilers erfolgt, der insbesondere wellenlängenselektiv sein kann.

Ferner kann das Endoskop ein Stereo-Endoskop sein, bei dem in den Stereo-Kanälen die unterschiedlichen Filter vorgesehen sind.

Im ersten Fall ist es bevorzugt, wenn ein zentraler Umschalter für die Beobachtungsfilter vorgesehen ist, da dann der Arzt nicht durch einen vergleichsweise komplizierten Umschaltvorgang abgelenkt wird.

Der Umschalter kann dabei Bestandteil eines Kommunikationssystems zwischen Endoskop mit Filter-Wechselschaltung, der oder den Beleuchtungslichtquellen sowie dem oder den Video-Bildaufnehmern sein.

Beispielsweise umschalten.

Von den anregbaren Fluoreszenzmodi kann wenigstens einer durch einen Photosensitizer induziert werden, während wenigstens ein weiterer die Eigenfluoreszenz des Gewebes ist. Selbstverständlich können auch alle Fluoreszenzmodi durch unterschiedliche Photosensitizer induziert werden.

Im übrigen kann die Vorrichtung in an sich bekannter Weise aufgebaut sein:

So kann das Bildübertragungssystem das Bild des Objekts optisch zum proximalen Ende des Endoskops übertragen. Am proximalen Ende kann wenigstens ein Video-Bildaufnehmer vorgesehen sein, der das proximale Bild des Bildübertragungssystems aufnimmt.

Alternativ kann das Bildübertragungssystem wenigstens einen distal angeordneten Video-Bildaufnehmer aufweisen, der das Bild des Objekts aufnimmt.

Bevorzugt ist es in jedem Falle, wenn die Vorrichtung

auch zu herkömmlichen, d. h. nicht Fluoreszenz-gestützten Diagnose- bzw. Behandlungsvorgängen verwendet werden kann. Hierfür ist es von Vorteil, wenn zumindest die BeobachtungsfILTER aus dem Beobachtungsstrahlengang entfernt sind.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung haben die BeobachtungsfILTER eine derartige optische Wirkung, daß sie die chromatische Aberration des Beobachtungsstrahlengangs korrigieren.

#### Patentsprüche

##### 1. Vorrichtung zur endoskopischen Fluoreszenzdiagnose von Gewebe, mit

- einem Beleuchtungssystem, das wenigstens eine Beleuchtungslichtquelle aufweist, die breitbandig zur Anregung von Fluoreszenz dienendes Anregungslicht emittiert,
- einem Endoskop, in das das Licht der wenigstens einen Beleuchtungslichtquelle eingekoppelt wird, und das ein Objektiv, dessen Objektfeld durch das Anregungslicht beleuchtet wird, und ein Bildübertragungssystem aufweist, das das Bild des Objekts zum proximalen Ende des Endoskops überträgt, und

- einem Filtersystem, das ein Anregungsfiltersystem im Lichtweg zwischen dem Beleuchtungssystem und dem zu untersuchenden Gewebe, dessen Transmissionseigenschaften so gewählt sind, daß die Spektralverteilung des Anregungslichts dem Fluoreszenzanregungsspektrum des zu untersuchenden Gewebes angepaßt ist, und ein Beobachtungsfiltersystem in dem von dem Objektiv und dem Bildübertragungssystem gebildeten Beobachtungsstrahlengang aufweist, dessen Transmissionseigenschaften so gewählt sind, daß das Fluoreszenzlicht nicht von dem an dem Gewebe direkt reflektierten Anregungslicht überstrahlt wird,

dadurch gekennzeichnet, daß die Transmissionseigenschaften des Anregungsfiltersystems so gewählt sind, daß das Anregungslicht aufgrund seiner Spektralverteilung ohne Wechsel der AnregungsfILTER wenigstens zwei unterschiedliche Fluoreszenzmodi im Gewebe anregen kann, und daß für jeden der angeregten Fluoreszenzmodi wenigstens ein Beobachtungsfiltersystem vorgesehen ist, dessen Transmissionseigenschaften dem jeweiligen Fluoreszenzmodus angepaßt sind.

##### 2. Vorrichtung zur endoskopischen Fluoreszenzdiagnose von Gewebe, mit

- einem Beleuchtungssystem, das wenigstens eine Beleuchtungslichtquelle aufweist, die breitbandig zur Anregung von Fluoreszenz dienendes Anregungslicht emittiert,
- einem Endoskop, in das das Licht der wenigstens einen Beleuchtungslichtquelle eingekoppelt wird, und das ein Objektiv, dessen Objektfeld durch das Anregungslicht beleuchtet wird, und ein Bildübertragungssystem aufweist, das das Bild des Objekts zum proximalen Ende des Endoskops überträgt, und

- einem Filtersystem, das ein Anregungsfiltersystem im Lichtweg zwischen dem Beleuchtungssystem und dem zu untersuchenden Gewebe, dessen Transmissionseigenschaften so gewählt sind, daß die Spektralverteilung des Anregungslichts dem Fluoreszenzanregungsspektrum des zu untersuchenden Gewebes angepaßt ist, und ein Beobach-

tungsfiltersystem in dem von dem Objektiv und dem Bildübertragungssystem gebildeten Beobachtungsstrahlengang aufweist, dessen Transmissionseigenschaften so gewählt sind, daß das Fluoreszenzlicht nicht von dem an dem Gewebe direkt reflektierten Anregungslicht überstrahlt wird,

dadurch gekennzeichnet, daß die Transmissionseigenschaften des Anregungsfiltersystems so gewählt sind, daß das Anregungslicht aufgrund seiner Spektralverteilung ohne Wechsel der AnregungsfILTER wenigstens zwei unterschiedliche Fluoreszenzmodi im Gewebe anregen kann, und daß für alle angeregten Fluoreszenzmodi ein gemeinsames Beobachtungsfiltersystem vorgesehen ist, dessen Transmissionseigenschaften den angeregten Fluoreszenzmodi angepaßt ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Transmissionseigenschaften des Anregungsfiltersystems so gewählt sind, daß zwei Fluoreszenzmodi anregbar sind, von denen einer durch einen Photosensitizer induziert wird, und der andere die Eigenfluoreszenz des Gewebes ist.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Transmissionseigenschaften des Anregungsfiltersystems so gewählt sind, daß zwei Fluoreszenzmodi anregbar sind, die durch unterschiedliche Photosensitizer induziert werden.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Transmissionseigenschaften des Anregungsfiltersystems so gewählt sind, daß zwei unterschiedliche Eigenfluoreszenzmodi anregbar sind.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Bildübertragungssystem das Bild des Objekts optisch zum proximalen Ende des Endoskops überträgt.

7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß am proximalen Ende wenigstens ein Video-Bildaufnehmer vorgesehen ist, der das proximale Bild des Bildübertragungssystems aufnimmt.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Bildübertragungssystem wenigstens einen distal angeordneten Video-Bildaufnehmer aufweist, der das Bild des Objekts aufnimmt.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 oder 3 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die BeobachtungsfILTER für die einzelnen Fluoreszenzmodi nacheinander in den Beobachtungsstrahlengang einbringbar sind.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß ein zentraler Umschalter für die BeobachtungsfILTER vorgesehen ist.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Umschalter Bestandteil eines Kommunikationssystems ist, das Informations- bzw. Steuersignale zwischen Filter-Einsteleinheit, der wenigstens einen Beleuchtungslichtquelle und dem wenigstens einen Video-Bildaufnehmer übermittelt.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuersignale den Modus des oder der Video-Bildaufnehmer, wie die Belichtungszeit, die Farbgebung etc. einstellen.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Beobachtungsstrahlengang in wenigstens zwei Teilstrahlengänge aufgespalten ist, in denen unterschiedliche Beobachtungsfiltersysteme vorgesehen sind.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufspaltung proximal mittels eines

Strahlteilers erfolgt.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Strahlteiler ein wellenlängenselektives Element oder ein Polarisationssteiler ist.

16. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Endoskop ein Stereo-Endoskop ist, bei dem in den Stereo-Kanälen unterschiedliche Filter vorgesehen sind.

17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest die Beobachtungsfiltersysteme aus dem Beobachtungsstrahlengang entfernbar sind.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Anregungsfiltersystem aus dem Beleuchtungsstrahlengang entfernbar ist.

19. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß anstelle des Anregungsfiltersystems in den Beleuchtungsstrahlengang ein Filtersystem eingebracht werden kann, das eine visuelle Beobachtung des Gewebes bei weitgehend natürlichem Farbeindruck ohne Ausbleichen des Photosensitizers erlaubt.

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtmenge, die auf das Objektfeld auftrifft, einstellbar ist, ohne daß sich die Farbtemperatur der Lichtquellen ändert.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich zu der Lichtquelle, die zur Anregung der Fluoreszenz dient, eine zweite Lichtquelle vorgesehen ist, die das Objektfeld zur visuellen Beobachtung beleuchtet.

22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß zur Anregung von durch 5-Aminolävulinäure (5-ALA) als Photosensitizer induzierter Fluoreszenz und von Eigenfluoreszenz das Anregungsfiltersystem eine Transmission T als Funktion der Wellenlänge  $\lambda$  hat:

$$T(395-445 \text{ nm}) > 70\%$$

$$5\% > T(460-480 \text{ nm}) > 0,1\%$$

$$T(540-700 \text{ nm}) \sim 0,05\% \dots 0,1\%.$$

Und daß eine signifikante Überlappung lediglich im Bereich zwischen 455 und 465 nm vorliegt.

23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Beobachtungsfiler eine derartige optische Wirkung haben, daß sie die chromatische Aberration des Beobachtungsstrahlengangs korrigieren.

50

55

60

65